

108

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON 1
U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

Année 1976

Titre de la Thèse :

A PROPOS D'UN CAS
DE XANTHO GRANULOME JUVENILE MULTIPLE

THESE présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le vendredi 26 mars 1976

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Nom et Prénom : MARQUEYROL Marie-Louise née THIMON

née le 29 octobre 1947

à Aix-les-Bains

Université Claude Bernard Lyon 1
U.E.R. Médecine Lyon-Nord
 8, avenue Rockefeller
 69373 LYON Cédex 2

Tableau du personnel de l'Université

Président de l'Université : **Professeur D. Germain**
 Premier Vice-Président : **Professeur E. Elbaz**
 Deuxième Vice-Président :
 Troisième Vice-Président :

* * *

Secrétaire général : **M. Rambaud**

* * *

Unités d'enseignement et de recherche de l'Université

Médecine Grange-Blanche : Directeur : **Docteur Salle (M.C.A.)**
 Alexis-Carrel : Directeur : **Professeur C. Girod**
 Sud-Ouest : Directeur : **Professeur J. Robert**
 Lyon-Nord : Directeur : **Professeur J.P. Garin**
 Directeur honoraire : **Professeur A. Bertoye**
 Biologie humaine : Directeur : **Professeur J.C. Czyba**
 Techniques de réadaptation : Directeur : **Docteur Morgon A. (M.C.A.)**
 Sciences pharmaceutiques : Directeur : **Professeur Oddoux**
 Sciences odontologiques : Directeur : **Docteur R. Vincent**
 Institut Régional d'Education Physique et Sportive :
 - Président du Conseil de l'U.E.R. : **Professeur R. Guillet**
 - Directeur : **M. Millon A.**
 Mathématiques : Directeur : **Professeur Buchwalter**
 Physique : Directeur : **Professeur R. Uzan**
 Chimie et Biologie : Directeur : **Professeur J. Huet**
 Sciences de la nature : Directeur : **Professeur J. Brun**
 Sciences physiologiques : Directeur : **M. Fontanges R. (M.C.A.)**
 Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Directeur : **Professeur B. Pouyet**
 Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Directeur : **J. Gallet**
 Directeur **E.N.S.A.M.**
 Observatoire : Directeur : **Professeur J.H. Bigay**
 Physique nucléaire : Directeur : **Professeur A. Sarazin**
 Mécanique : Directeur : **Professeur J. Mathieu**

* * *

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur MOULIN Georges U.E.R. Lyon Nord

Assesseurs : Professeur LARBRE François U.E.R. Lyon Nord

Docteur ROCHET Michel (M.C.A.) U.E.R. Sud-Ouest

Docteur HERMIER Michel U.E.R. Alexis-Carrel



COMPOSITION DU JURY

Président	Professeur MOULIN Georges	U.E.R. Lyon Nord
Assesseurs	Professeur LARRE Fricson	U.E.R. Lyon Nord
	Docteur ROCHET Michel (M.C.A.)	U.E.R. Sud-Ouest
	Docteur HERMIER Michel	U.E.R. Aix-Carni



A Nos Juges

Monsieur le Professeur F. LARSEN

Il fut notre Maître et nous a dispensé un enseignement d'un niveau élevé

A Notre Président de thèse

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Il nous a confié ce travail et nous le remercions vivement de nous avoir prodigué ses précieux conseils avec beaucoup de gentillesse.

Monsieur le Professeur André ROCHET

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre fidélité.

Il ont assuré avec bonté d'être nos juges.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Nos juges,

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Il fut notre Maître et nous a dispensé un enseignement passionnant au cours d'un semestre passé dans son service.

Nous apprécions le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger, et nous le remercions sincèrement.

Avec notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé M. ROCHET

Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER

Ils ont accepté avec bienveillance d'être nos juges,

en témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PRADON

Nous le remercions sincèrement de nous avoir acceptés dans son service, et, pendant un an, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, sa délicatesse et son sens humain.

Son enseignement permanent a complété notre formation universitaire.

Nous espérons que ce travail ne le décevra pas.

En témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur G. VERNY

Directeur Départemental de l'Action Sanitaire et Sociale.

Il m'a acceptée avec beaucoup de gentillesse dans le service de Santé Scolaire et il m'a ainsi permis de prendre contact avec la médecine préventive, particulièrement intéressante dans le secteur qu'il m'a confié.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma respectueuse gratitude et l'assurance de mon total dévouement.

A Monsieur DELAUNAY

dont j'ai pu apprécier l'étendue de ses connaissances scientifiques issues d'une longue carrière dans le domaine de l'anatomie pathologique et de la cancérologie.

Avec mon respectueux attachement.

A Madame le Docteur BOUVIER

Avec mes remerciements.

A mes parents

Leur exemple et leur réussite ont été pour moi une source perpétuelle d'encouragement.

En témoignage de ma reconnaissance.

A mon époux

Avec toute mon affection.

A mon fils

Avec toute ma tendresse.

A mes frères

Avec mon attachement et mes plus vifs remerciements pour le concours qu'ils m'ont apporté.

A mes sœurs

A ma belle-mère

A mes beaux-frères

et particulièrement Monsieur le Docteur G. Costaz
pour sa bienveillante attention.

Monsieur le Docteur L. Manuel

A mes belles-sœurs

A mes neveux et nièces

A tous mes amis

A mes collaboratrices du service de Santé Scolaire.

SOMMAIRE

Introduction	17
Historique	18
Rappel clinique	21
L'étude anatomopathologique	29
Diagnostic positif	33
Diagnostic différentiel	35
Notre observation	41
Analyse de notre nouveau cas	61
Approche pathogénique	65
Conclusions	69
Bibliographie	

Décrite au début du siècle par Mac Donagh sous le nom de naevo-xantho-endothéliome, cette affection n'a longtemps intéressé que les dermatologistes. Puis, tour à tour ophtalmologistes et pédiatres l'ont découverte.

Le naevo-xantho-endothéliome ou xanthogranulome juvénile représente une entité autonome nettement définie mais seule son étiopathogénie demeure encore mystérieuse.

Le but de ce travail est d'établir, à propos d'un nouveau cas observé dans le service de pédiatrie de Monsieur le Docteur Pradon, une mise au point clinique et anatomopathologique de la maladie.

HISTORIQUE

Le xanthogranulome juvénile, dénomination moderne de l'affection, a subi des appellations très diverses suivant l'interprétation pathogénique que les différents auteurs tiraient des images histologiques.

ADAMSON en 1905 (1)

décrit sous le titre de «congénital xanthoma multiplex» le cas d'un enfant de 2 ans et demi présentant une vingtaine de lésions tubéreuses, les premières apparaissant après la naissance, siégeant sur la face, le cou, le tronc.

La vitropression en fait apparaître le caractère xanthomateux. L'auteur ne fournit pas de données biologiques ni histologiques.

BIZZOZERO en 1910 (21)

cite le cas d'un garçon porteur de nodules xanthomateux, survenant par poussées et évoluant vers la régression.

La conception pathogénique qu'il propose est celle de naevi se chargeant de masses xanthomateuses durant leur involution.

Mac DONAGH (114-115)

décrit en 1909-1910 puis en 1912 plusieurs cas dans une publication intitulée «contribution to our knowledge of the naevo-xantho-endothelioma» :

- un premier cas est celui d'un enfant présentant depuis la naissance des tuméfactions disséminées sur les téguments qui disparurent à l'âge de 3 ans.

L'examen général était normal. Aucun membre de la famille ne présentait de telles lésions.

- le deuxième cas concerne un garçon dont l'éruption localisée au front et à la face avait été étiquetée urticaire pigmentaire.

L'éruption régressa spontanément

- le troisième cas est l'histoire clinique d'une fillette qui, deux semaines après sa naissance, avait présenté des lésions similaires disposées anarchiquement dont certaines disparaissaient, tandis que d'autres apparaissaient.

- le quatrième cas intéresse une fillette de trois semaines dont les lésions disparurent.

- le cinquième cas fut d'abord considéré comme un cas d'angiome multiple.

Des prélèvements furent effectués chez quatre de ces malades. De plus, il tira quelques constatations des travaux histologiques de Köbner, Thiebierge, Eichoff et Bizzozero :

- la richesse en capillaires (Köbner, Bizzozero).

- l'origine conjonctive de la plupart des cellules dont certaines peuvent présenter une dégénérescence graisseuse (Eichoff).

- l'origine naevique des lésions xanthomateuses (Bizzozero).

Après avoir tracé le tableau clinique de l'affection (âge d'apparition, durée, mode de disparition - aspect), il interpréta l'histologie estimant :

- que les cellules endothéliales sont à l'origine de la tumeur,
- que cette tumeur appartient au groupe des naevi.

Il conclut ainsi : «ces tumeurs qui font l'objet de la discussion sont des naevi de type endothéliome et qu'en raison d'une altération graisseuse qui intervient dans les cellules durant leur dégénérescence une condition ressemblant au xanthome est créée. Le nom de naevo-xantho-endothéliome les décrit exactement».

ARTZ en 1919 (12)

soutient la nature histiocyttaire et non endothéliale de l'infiltrat et propose le terme de xanthogranulome.

SENEAR et CARO en 1936 (175)

à partir d'un cas, interprètent les images histologiques différemment. Ils pensent que les cellules de l'infiltrat sont des histiocytes.

MONTGOMERY en 1938 (127) puis BAZEX en 1941

distinguent xanthome juvénile (où les lipides sanguins sont à un taux élevé) et naevo-xantho-endothéliome (où cholestérol et lipides sanguins sont normaux).

POLANO (147)

propose le terme de xanthome tubéreux congénital.

CROCKER en 1951 (47)

publie quelques cas sous le nom de xanthomes disséminés.

GADRAT en 1952 (69)

constatant la présence de mastocytes dans le granulome propose le terme de mastocytoxanthome.

HELWIG et HACKNEY en 1954 (90-91)

proposent le terme de xanthogranulome juvénile.

FLEISCHMAJER en 1960 (67)

propose le terme de granulome juvénile à cellules géantes

Si les traités actuels de dermatologie conservent l'appellation originelle de naevo-xantho-endothéliome en mentionnant le terme de xanthogranulome juvénile, en fait, à la lumière des données histologiques récentes, le meilleur terme paraît être celui d'histiocytose éruptive bénigne proposé par BOULLE S. et M., CIVATTE J. et GRUMLER M.CH. en 1964 repris par PISANI et BIONDI en 1967.

Enfin, le 13ème congrès des dermatologues et syphiligraphes de langue française - 1969 - a fait le point sur cette affection avec notamment une étude ultrastructurale précise (GIANNOTI - CAPUTO 81).

* * *

RAPPEL

CLINIQUE

1. Etiologie

- . fréquence : mal connue, affection rare cependant.
- . aucun facteur héréditaire, familial ni racial n'a été mis en évidence.
- . aucune influence du sexe.
- . certains facteurs déclenchants ont été invoqués (apparition des lésions au niveau d'une cicatrice, d'un point d'injection ...). En fait ils sont exceptionnels et la relation paraît fortuite.

2. Les lésions cutanées

A. Début

- . dans les premières semaines ou mois de la vie (6 premiers mois) jusqu'à l'âge de 5 ans (67-137).
Des cas plus tardifs ont été observés pendant l'adolescence (67-103-206) ou même l'âge adulte (163).
- . la localisation initiale : la partie supérieure du corps et essentiellement la région céphalique et la région scapulaire (78).
- . le mode d'apparition est souvent brusque, éruptif (106) mais lorsque les éléments sont peu nombreux, ils peuvent passer un certain temps inaperçus.

B. L'aspect de la lésion

- . chaque élément suit un cycle évolutif plus ou moins net.
 - a) au début : il s'agit d'une macule à collerette rouge ou rose parfois presque angiomateuse (22-24-114) dont les contours sont peu nets.
Souvent l'élément apparaît d'emblée maculo-papuleux ou papuleux.
 - b) au stade suivant : qui succède au premier au bout de quelques semaines (137). La lésion prend un caractère franchement nodulaire. Ronde ou ovale, elle est volontiers comparée à une tête d'épingle, une lentille, un pois. Tandis que la taille se stabilise, sa coloration évolue vers le jaune orange, le brun.
Cette variation témoigne d'une surcharge lipidique.
L'épiderme sus-jacent est normal ou atrophique, lisse ou kératosique, et la consistance est ferme ou élastique.
 - c) à un stade plus tardif : la lésion régresse soit en s'ombiliquant soit en s'affaissant. Elle se flétrit, devient molle, tandis que sa coloration brune s'accroît.
Peu à peu, il ne reste plus qu'une tache brune cicatricielle ayant l'aspect d'un naevus pigmentaire, d'un lentigo.
La tache s'atténue progressivement (67). Cette évolution s'étale sur plusieurs semaines ou mois, la pigmentation résiduelle, la plus longue à disparaître, persistant parfois des années.
- . le cycle évolutif de la maladie se fait soit par poussée unique, véritable éruption, soit par apparition successive d'éléments, soit par vagues successives.
- . la localisation des éléments : la tête est considérée comme le lieu de prédilection : face mais aussi cuir chevelu, oreilles.

Puis les éléments gagnent le cou, les régions scapulaires, les membres supérieurs, le thorax, l'abdomen pour atteindre en dernier lieu les membres inférieurs.

- . le nombre :extrêmement variable, de la forme à nodule solitaire aux formes particulièrement florides où l'on note plusieurs centaines d'éléments.
- . l'évolution spontanément résolutive de l'affection est un élément important à considérer. Elle se fait en 3 à 7 ans.

C. Deux formes sont individualisées

1. La forme micronodulaire :

- considérée comme la plus fréquente par la plupart des auteurs (27-67-78-115-201).
- marquée par une profusion d'éléments de 1 à 3 mm de diamètre.
- correspond à la forme décrite.
- leur nombre est le plus souvent compris entre 3 et 30 mais il peut dépasser la centaine.

2. La forme macronodulaire

Se distingue de la précédente par :

- la taille des éléments : beaucoup plus importante, elle attire rapidement l'attention, de 1,5 à 5 cm de diamètre.
 - leur nombre : il est généralement faible et cette forme correspond volontiers aux formes à nodules solitaires (le plus souvent 1 ou 2) (72-91).
 - la coloration : généralement plus érythémateux.
 - l'évolution : l'applatissage commence au centre. La taille semble faciliter une nécrobiose centrale.
- L'évolution jusqu'à résorption spontanée est rare.

D. Les signes fonctionnels

En général absents.

Certains auteurs (Woringer notamment) font mention d'un léger prurit.

E. L'état général

Est conservé.

F. Le bilan biologique

. L'hémogramme :

Habituellement normal, il peut comporter parfois une éosinophilie modérée (203).

. Le médullogramme :

Le plus souvent il est normal. Cependant, quelques observations relatent une augmentation de la densité cellulaire avec élévation du pourcentage des myelocytes éosinophiles (95).

- Le bilan lipidique : est capital

L'absence de troubles lipidiques distingue le xanthogranulome juvénile des autres xanthomatoses systémiques où les manifestations cutanées sont l'expression d'anomalies du métabolisme des graisses.

Taux des lipides sanguins totaux, cholestérolémie libre et estérifiée, phospholipides, lipidogramme sont normaux.

Quelques modifications de l'électrophorèse des lipides sanguins sont exceptionnellement signalées mais elles ne sont pas considérées comme significatives (baisse des alphasoprotéines -95-, augmentation des bêtaoprotéines -108-).

- Le bilan protidique

Il est le plus souvent normal mais peut parfois montrer des anomalies non significatives : hyperprotidémie modérée (124) ou hypoprotidémie (150).

3. Les localisations muqueuses

CROCKER signale en 1951 le cas d'une fillette porteuse de lésions cutanées typiques du xanthogranulome juvénile et présentant une papule jaune située sur le palais (47).

BAZEX en 1962 décrit le cas d'un nouveau-né de 5 jours qui présentait un nodule de la langue, sans aucune lésion cutanée, sous la forme d'une tuméfaction jaune rougeâtre, ferme, de la taille d'un pois et dont l'interprétation histologique était celle du xanthogranulome juvénile (16).

Dans le cas de *SCHMIDT* et *USENER* (173) outre des lésions cutanées de type macronodulaire, disséminées sur tout le corps d'une petite fille, existaient des lésions situées sur la petite lèvre droite ayant l'aspect de bosselures rouge violacé.

FLEISCHMAJER mentionne une double localisation nasale de nature muqueuse (67). Ainsi les lésions muqueuses sont exceptionnelles et doivent être essentiellement recherchées au niveau de la cavité buccale.

4. Les manifestations viscérales

A. Les rares observations

- *LAMB* et *LAIN* (104) en 1937 signalent des lésions pulmonaires chez un enfant de 14 mois, survenues 11 mois après les signes cutanés et révélées par une dyspnée avec fièvre.

L'examen radiologique montre la présence de nombreux nodules semblables à des métastases.

Il existe d'autre part une augmentation de volume du thymus et du foie.

Quelques mois plus tard, la taille des éléments pulmonaires se réduit. A l'âge de 5 ans l'enfant ne présente plus aucune lésion viscérale ni cutanée.

- *HELWIG* et *HACKNEY* en 1954 (91) : rapportent le cas d'un enfant mort qui présentait des lésions cutanées typiques de xanthogranulome juvénile et quelques lésions étaient découvertes à l'autopsie au niveau des poumons et d'un testicule.

- *NODL* en 1959 (136) : isole pour la première fois la forme macronodulaire et relate l'observation d'un garçon de 2 mois et demi porteur d'un nombre limité de grandes lésions dont le début remonte aux premières semaines de la vie. L'enfant était porteur d'une tuméfaction testiculaire gauche de la taille d'une châtaigne.
 La radiographie pulmonaire met en évidence la présence d'infiltrats pris pour des métastases.
 De plus, existent une hépatosplénomégalie ainsi que plusieurs nodules palpables dans l'abdomen.
 La tumeur testiculaire est extirpée. Les tumeurs cutanées radiothérapées après prélèvement biopsique.
 L'examen histologique de la tumeur testiculaire montre un aspect identique à celui de la lésion cutanée biopsiée.
 Tous les infiltrats régressent.

- *CAROLL* et *BURGOON* (34) : exposent le cas d'une enfant née avec une tache brunâtre sur l'épaule gauche, qui devient typique de xanthogranulome juvénile.
 A l'âge de 15 mois, l'examen radiologique découvre une atteinte osseuse de l'extrémité du radius droit sous la forme d'une zone radiotransparente.

- *WEBSTER* et *COLL.* en 1966 (196) : publient le cas d'un garçon qui présentait des lésions cutanées typiques de xanthogranulome juvénile.
 A l'âge de 3 mois, à la suite d'un syndrome de détresse cardiorespiratoire l'enfant est hospitalisé.
 Un épanchement péricardique est suspecté.
 L'intervention découvre un hémopéricarde et une tumeur péricardique en choufleur sur le ventricule gauche.
 L'étude histologique révèle un xanthogranulome juvénile.

- d'autres auteurs publient des cas d'atteintes viscérales essentiellement testiculaires (*HURIEZ, MARIE*), pulmonaires (*SCHMIDT* et *USENER, GIANOTTI* et *BENELLI*), osseuses (*MARIE*).

B. En conclusion

Les localisations viscérales de la maladie sont donc essentiellement testiculaires pulmonaires et osseuses.
 L'apparition des localisations viscérales n'aggrave pas le pronostic de l'affection dont l'évolution reste bénigne.
 Les localisations viscérales disparaissent spontanément comme les lésions cutanées.

5. Les localisations oculaires

L'atteinte oculaire est la plus fréquente des manifestations extracutanées du xanthogranulome juvénile.
 Les localisations oculaires peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie, les lésions cutanées pouvant apparaître avant, pendant ou après.

A. *Les lésions uvéales antérieures*

Les plus importantes tant en valeur absolue que parce qu'elles conditionnent l'apparition de la complication majeure : le glaucome secondaire de pronostic fonctionnel redoutable.

Age d'apparition

Dans 85 % des cas : au dessous de un an.

Siège

Iris, corps ciliaire. Jamais la choroïde.

En règle unilatérale :

L'aspect

a) au biomicroscope, l'importance de l'atteinte irienne est variable :

- . soit tumeur localisée jaune chamois.
- . soit infiltration diffuse de l'iris avec décoloration trouble du stroma et effacement des cryptes.
- . soit association des deux aspects.

L'hypervascularisation irienne est très fréquente. Elle est due à de nombreux vaisseaux néoformés, lesquels sont, par leur rupture, à l'origine de l'hyphéma.

b) l'hyphéma : dans l'énorme majorité des cas, c'est lui qui attire l'attention sur le globe oculaire.

D'importance variable, il est spontané et récidivant.

Son évolution se fait vers la régression soit spontanément soit sous traitement.

c) les signes oculaires associés :

- . photophobie
- . larmolement
- . blépharospasme
- . hyperhémie périkeratique
- . parfois léger oedème de la paupière supérieure simulant un orgelet
- . le trouble cornéen n'est pas rare, mais l'examen biomicroscopique montre que la cornée est normale et que ce trouble est dû à une modification chimique de la lame précornéenne de Rollet.

La cornée peut parfois présenter une opacification partielle vraie.

- . la pupille est très souvent en myosis mais elle réagit en général bien aux mydriatiques ce qui permet de constater l'intégrité absolue du segment postérieur et l'absence, du moins au début, de synéchies postérieures.

Evolution

La répétition de l'hyphéma et l'envahissement de l'angle par le processus tumoral conduisent au glaucome secondaire mais ce dernier ne semble pas directement en rapport avec l'importance du sang dans la chambre antérieure. Ce glaucome secondaire une fois installé provoque une atrophie irienne rapide et très intense (149).

Lorsque, par suite de l'hypertonie, le retentissement sur la fonction visuelle a été important, il n'est pas rare que l'on assiste à la création d'un strabisme convergent si l'enfant est jeune, divergent si le sujet est plus âgé (30).

Mais très souvent, en l'absence de traitement, on arrive au glaucome absolu.

B. L'atteinte palpébrale

Le cuir chevelu et la face étant les lieux de prédilection des nodules cutanés, les paupières sont de fait très souvent atteintes.

Le nodule palpébrale peut être unique ou faire partie d'une éruption généralisée.

C. Les atteintes épisclérales

Les tumeurs à ce niveau peuvent être uni ou bilatérales (44), uniques ou multiples.

Leur couleur va du rose au jaune et elles sont plus ou moins profondément localisées par rapport à l'épiscière.

Parfois, lorsqu'elles sont près du limbe, elles peuvent envahir la portion cornéenne en regard.

D. L'atteinte intraorbitaire

Elle se manifeste cliniquement par une exophtalmie latéralisée irréductible (30).

Elle peut atteindre le tissu cellulaire graisseux, les muscles orbitaires et l'os.

5. L'évolution générale

Elle se fait sur le même mode pour les différentes localisations.

Les poussées successives s'étalent sur deux ou trois années puis la régression des lésions survient progressivement suivant le mode d'apparition.

La guérison est obtenue en trois à sept ans.

Elle est complète pour les atteintes viscérales et muqueuses, quasi complète pour les lésions cutanées (quelques taches pigmentées cicatricielles pouvant persister indéfiniment), sans traitement.

Seules certaines lésions oculaires justifient un traitement médical, radiothérapique ou chirurgical, car en l'absence de toute thérapeutique elles pourront aboutir à un retentissement persistant sur la fonction visuelle.

* * *

L'ETUDE

ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Etude au microscope optique

A. *Le siège de la lésion*

La lésion élémentaire est constituée par un granulome siégeant habituellement dans le derme superficiel et moyen mais pouvant éventuellement envahir l'hypoderme dans les formes nodulaires particulièrement volumineuses. L'épiderme de revêtement subit quelques modifications et paraît aminci. Les crêtes épidermiques paraissent allongées et assez profondes.

B. *L'évolution cyclique de la lésion*

L'image histologique du X.G.J. varie en fonction du temps et schématiquement on peut distinguer trois stades successifs.

1. Le stade initial :

- il correspond cliniquement à l'éruption de papules érythémateuses.
- est marqué par une prolifération dense d'histiocytes normaux dans le derme superficiel et moyen sans aucun infiltrat inflammatoire ni aucune surcharge graisseuse (78-87-109-127).
- l'infiltrat paraît débiter dans l'aire périvasculaire (Nodl - 135).

2. Le stade d'état :

C'est celui qui fait l'objet du plus grand nombre d'études histologiques.

La lésion est un xanthogranulome histiocytaire composé :

- . d'histiocytes, de cellules spumeuses, et de cellules géantes,
- . de fibroblastes,
- . de polynucléaires éosinophiles,
- . de lymphocytes,
- . d'autres éléments (mastocytes notamment) en nombre très variable.

a) l'histiocyte

- il demeure l'élément prédominant et pathognomonique (16-51-107-109-127). Habituellement, il est de forme normale ou un peu fusiforme. Le cytoplasme est clair, homogène ou finement granuleux, spumeux. Le noyau, volontiers plurilobé, est normal, en position centrale ou périphérique et paraît posséder une faible activité mitotique sauf dans quelques cas (78).

Tous ces éléments histiocytaires se juxtaposent au sein de la lésion.

- les cellules spumeuses dites de Chambard, très caractéristiques, peuvent être isolées ou en foyers.
- les cellules géantes, résultat non pas de la coalescence de plusieurs histiocytes mais d'une division nucléaire sans division du cytoplasme d'un histiocyte, sont très caractéristiques (103).

Les nombreux noyaux se répartissent :

- . soit sans ordonnance particulière comme dans une cellule géante à corps étranger.
- . soit en couronne très régulière circonscivant une zone cytoplasmique dense et homogène tandis que le cytoplasme périphérique est granuleux et comporte de nombreuses vacuoles lipidiques.

Cette description définit la cellule de TOUTON.

L'aspect et le nombre des cellules géantes sont très variables. Ces cellules géantes n'ont pas une répartition systématisée au sein du granulome histiocytaire mais elles se rencontrent plus souvent dans le derme papillaire et dans le derme profond juxtahypodermique.

- les histiocytes et ses dérivés se chargent progressivement de dépôts lipidiques mais cette xanthomisation est secondaire, passagère et inconstante (6-15-51-72-119).

Sa présence n'est pas obligatoire pour affirmer le diagnostic de X.G.J. Les dépôts lipidiques siègent surtout dans les cellules spumeuses et les cellules géantes mais aussi dans les histocytes d'aspect normal. Ces lipides sur les coupes de congélation prennent les Soudans, le Scarlach R, l'oil Red O. Ils apparaissent biréfringents ou anisotropiques en lumière polarisée.

- b) Les éléments non histiocytaires du xanthogranulome
 - les fibroblastes : assez précoces et nombreux, ils se groupent parfois en faisceaux.
 - les polynucléaires éosinophiles : observés par de nombreux auteurs (16-67-95-109-127), ils sont cependant très inconstants (91).
 - les lymphocytes : ils sont également nombreux (109-196).
 - les mastocytes : quelques auteurs (GADRAT -70) en ont fait un élément caractéristique. En fait leur présence est très inconstante.

Tous ces éléments sont soit irrégulièrement dispersés dans la zone granulomateuse, soit groupés en petits amas ou en bande à la périphérie en particulier dans les couches profondes.
- c) Les fibres dermiques
 - la trame fibrillaire réticulinique peut être bien conservée ou pauvre (95) mais parfois très abondante formant un fin réseau englobant des éléments cellulaires uniques (78-119).
 - les fibres élastiques sont refoulées à la périphérie (52-119).
 - les fibres collagènes sont presque absentes.
- d) Les vaisseaux dermiques

Ils sont très inconstamment modifiés (16-57-127).

Dans cette éventualité, les capillaires sont alors plus nombreux et de plus grand calibre que normalement (59-107-136).

Les parois sont plus fines ou un peu épaissies.

L'endothélium est turgescent.

3. Le stade d'involution fibreuse (127)

L'évolution est normale de type atrophique ou avec régression totale des reliquats histologiques. L'évolution est marquée par une multiplication des fibroblastes, une augmentation des faisceaux de collagène.

2. L'étude ultrastructurale

C'est au XIII^e congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française que furent communiqués les résultats des premières études ultrastructurales de cette affection (1969).

Depuis cette date, les travaux se sont succédés (GARGOVICH - ESTERLY ...) mais ils sont cependant peu nombreux (62-71-103). Aussi tenterons nous de faire une synthèse de ces différentes études.

La lésion élémentaire du X.G.J. est, comme l'histologie classique le met en évidence, un granulome constitué :

- d'histiocytes,
- de cellules géantes et en particulier de cellules de Touton,
- de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires neutrophiles et éosinophiles en nombre variable.

Si ce dernier groupe est composé d'éléments cellulaires strictement normaux, par contre, les cellules histiocytaires comportent certaines caractéristiques.

A. *Les histiocytes*

1. Leur nombre : toujours élevé
2. Leur morphologie : de la périphérie de la cellule vers le centre nucléaire
 - a) la membrane cellulaire (62) : le plasmalemme est irrégulier, donnant au cytoplasme un aspect découpé en carte géographique avec de fines digitations formant des figures complexes.
 - b) le cytoplasme :
 - réticulum endoplasmique et appareil de Golgi : marqués par un développement important.
 - les mitochondries (71) : en nombre toujours élevé, elles sont normales. *ESTERLY* signale des structures limitées par une membrane pouvant représenter des mitochondries altérées.
 - nombreux lysosomes avec parfois des figures myéliniques.
 - le caractère principal : les vacuoles lipidiques rondes ou ovalaires, elles apparaissent comme des espaces clairs bordés d'une bande opaque uniforme à laquelle s'adosse la masse cytoplasmique sans interposition de membrane visible, possédant diverses propriétés osmiophiles. Les vacuoles ont un diamètre variable.
 - on note également de nombreuses vésicules à la périphérie du cytoplasme contenant des inclusions lipidiques (cholestérol, phospholipides, acides gras) (103).
 - parfois certaines cellules comportent un centriole ce qui indique une imminente division.
 - c) le noyau : ses contours sont très irréguliers formant plusieurs lobes. La chromatine est amoncelée à la périphérie. Aucune anomalie à ce niveau n'est signalée.
 - d) aucun histiocyte ne comporte des inclusions typiques d'histiocytose X.

B. *Les cellules géantes et la cellule de Touton*

Cellules extrêmement larges, elles contiennent un nombre de noyaux variable (généralement 5 à 10).

Elles sont très riches en structures mitochondriales avec, à la périphérie, des vacuoles lipidiques, des lysosomes avec des figures myéliniques. L'appareil de Golgi subit un développement important.

La cellule de Touton «mature» comporte deux zones distinctes délimitées par les noyaux qui se disposent en couronne.

Les noyaux ont un contour très irrégulier.

L'aire cytoplasmique interne contient l'appareil de Golgi.

L'aire cytoplasmique périphérique est riche en lysosomes, mitochondries et contient les très nombreuses gouttelettes lipidiques (103).

* * *

DIAGNOSTIC

POSITIF

Il est clinique, biologique, anatomopathologique et évolutif.

1. Sur le plan clinique

- A.* Le caractère le plus constant est la survenue de l'affection chez un enfant jeune.
- B.* La maladie est donc habituellement révélée par une éruption papulonodulaire d'abondance, de taille et de coloration variables.
- C.* Les localisations extracutanées restent néanmoins exceptionnelles hormis les localisations oculaires.

2. Sur le plan biologique

- A.* Le diagnostic est fondé sur la normalité du bilan lipidique. Lipémie, cholestérolémie, électrophorèse des lipides sanguins sont à des chiffres normaux.
- B.* La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation globulaire sont également à des taux physiologiques.

3. Sur le plan anatomopathologique

L'examen histologique met en évidence le granulome histiocytaire avec ou sans xanthomisation.

4. Sur le plan évolutif

L'évolution se fait par poussées. Elle est constamment régressive et ne laisse pas de cicatrices. Des évolutions prolongées (jusqu'à 7 ans) sont possibles.

DIAGNOSTIC

DIFFERENTIEL

Il se pose différemment suivant l'expression clinique de la maladie.

1. Dans les formes de début

On peut discuter un urticaire pigmentaire.

Cette affection peut apparaître dans les premières semaines ou mois de la vie et peut même être présente dès la naissance.

L'éruption peut être généralisée, faite d'un semis de papules ou macules d'emblée pigmentées (de teinte brun rougeâtre) et permanentes.

Elle peut aussi se présenter sous une forme multinodulaire globuleuse dont les éléments en grand nombre sur tout le tégument sont hémisphériques nettement surélevés, de couleur rose puis rouge jaunâtre avant de s'affaisser plus ou moins lentement et reproduisant «l'aspect de peau de raisin vidée de son contenu».

L'examen histologique met en évidence la mastocytose cutanée.

Si quelques mastocytes ont pu être observés dans le X.G.J. en fait, ils sont toujours en petit nombre, l'observation de *GADRAT* étant restée unique.

2. A la phase d'état

A. *Formes cutanées particulièrement florides*

C'est le problème des xanthomatoses et xanthogranulomatoses.

1. Le bilan lipidique élimine les xanthomatoses avec perturbation du taux des lipides sanguins telles que :

- a) la xanthomatose primitive hypercholestérolémique familiale,
- b) la xanthomatose papuleuse éruptive de l'hyperlipidémie essentielle,
- c) les xanthomatoses de l'hypercholestérolémie ou de l'hyperlipidémie secondaires.

2. Le problème est donc circonscrit au groupe des xanthomes et xanthogranulomes normolipidémiques

a) les xanthomes disséminés : individualisés par *MONTGOMERY* et *POLANO* :

- . leur terrain d'élection est l'adolescent ou l'adulte jeune
- . ils sont exceptionnels chez le jeune enfant,
- . ils se manifestent cliniquement par :
 - l'atteinte cutanée :
 - . l'élément de base est une papule de diamètre variant de 3 mm à 2 cm, sessile ou pédiculée.
 - . récents, ils sont jaune rougeâtre puis brun foncé.
 - . le plus souvent distincts, ils forment parfois un placard de surface irrégulière.
 - . leur nombre augmente puis au bout de un à deux ans la maladie ne progresse plus.
 - . le plus souvent, l'éruption est bilatérale et symétrique.
 - . le siège de prédilection est constitué par les plis de flexion. Plus rarement, les éléments peuvent apparaître au niveau de la face, des paupières (simulant un xanthélasma), la bouche, le tronc, la région génitale

- l'atteinte muqueuse :
est assez fréquente :
 - . elle porte sur les muqueuses buccale, pharyngée, laryngée et bronchique et le risque asphyxique est alors important.
- un diabète insipide est souvent associé.
- certaines manifestations sont exceptionnelles :
 - . atteinte cornéenne, musculaire ou myocardique.
 - . l'évolution s'étale sur un à deux ans. Le pronostic vital est excellent mis à part les complications respiratoires.
 - . la structure histologique est celle d'un xanthogranulome avec infiltrat constitué par des cellules xanthomateuses en très grand nombre, des cellules de Touton, quelques amas de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles.
 - . certains pensent que cette affection entre dans le cadre de l'histiocytose X.

b) les xanthogranulomatoses au cours de l'histiocytose X (47-92-94). « Cette affection peut être définie comme une prolifération histiocytaire non néoplasique, d'étiologie inconnue, dont les multiples localisations reflètent la diffusion dans l'organisme du système histiocytaire.

Cette conception uniciste, généralement admise regroupe trois affections d'aspect clinique et d'évolutivité différents :

- . la maladie de Letterer Siwe,
- . la maladie de Hand Schüller Christian
- . le granulome éosinophile osseux

dont le point commun est représenté par la prolifération d'histiocytes pathologiques» (*HERMIER* et *THIVOLET*).

1. La maladie de Letterer Siwe

- représente la forme aigue d'évolution rapidement fatale.
- apanage du nourrisson et du jeune enfant, elle débute par une altération de l'état général avec fièvre, hépatosplénomégalie, adénomégalie évoquant une hémopathie.

Rapidement les lésions cutanées complètent le tableau, associant une éruption papulocroûteuse, des lésions fissuraires des plis, parfois des altérations périonificielles et un purpura.

Ces lésions siègent au niveau du tronc.

- les lésions muqueuses sont très fréquentes ainsi que les atteintes osseuses.
- la numération formule sanguine révèle une anémie.
- le myélogramme met en évidence une moelle infiltrée par des éléments de la série histiomonocytaire, histiocytes anormaux à noyaux parfois nucléolés, grandes cellules réticulaires à noyaux bourgeonnants.
- cette affection est en règle fatale en quelques semaines ou mois le traitement radiothérapique ou corticoïde n'influençant guère son cours.

2. la maladie de Hand Schüller Christian

- représente la forme « chronique » laissant aux lésions cutanées le temps d'évoluer vers la xanthomisation secondaire.
- atteint surtout le jeune enfant.
- la triade classique associée des lacunes osseuses (crâniennes habituellement) un diabète insipide et une exophtalmie. Mais tous les territoires peuvent être atteints.
- les lésions cutanéomuqueuses sont constantes. Si le xanthome cutané est pathognomonique, il est cependant rare. Il peut affecter n'importe quelle partie du corps, prédominant au niveau du cou, des aisselles, du creux poplité et des paupières.

Des cas de xanthélasma ont été rapportés par *THANNHAUSER*, *GOLDNER* et *VOLK*.

La dermatose revêt cependant des aspects très variés :

- . eczéma séborrhéique
 - . exanthème hémorragique
 - . taches pigmentaires
 - . papules
 - . nodules
 - . pustules
 - . ulcérations muqueuses principalement dans la région anale.
- hépatosplénomégalie et adénomégalie sont fréquentes.
 - on peut noter également une atteinte pulmonaire, intestinale, rénale ou encore myocardique ou coronarienne.
 - les examens sanguins notent une augmentation de la vitesse de sédimentation et une anémie.
 - le bilan lipidique est subnormal.
 - l'histologie permet le diagnostic.
 - l'évolution est capricieuse et empêche tout pronostic. La maladie peut s'étaler sur plusieurs décades sauf chez l'enfant où les lésions viscérales sont compliquées par une infection intercurrente provoquant la mort.

3. le granulome éosinophile osseux

représente la forme bénigne de la maladie mais les lésions cutanées associées à l'atteinte osseuse, à type d'éruption xanthomateuse, étant exceptionnelles nous n'envisagerons pas cette affection dans le diagnostic du X.G.J.

Les bases histologiques :

L'élément fondamental, dénominateur commun de ces trois affections, est représenté par un histiocyte pathologique.

La cellule de grande taille contient un noyau dont les contours sont très irréguliers ; elle comporte un nucléole généralement.

Le cytoplasme contient de fines granulations PAS+, de nombreuses vacuoles et parfois des inclusions d'allure phagocytaire.

Le granulome comporte également des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles des lymphocytes et des plasmocytes.

Les grands histiocytes peuvent prendre un aspect spumeux et l'on peut observer des cellules multinuclées type cellule de touton.

L'évolution du granulome tend vers la xanthomatose dans la maladie de Hand Schüller Christian, vers la fibrose dans le granulome éosinophile osseux mais l'évolution peut être telle que le stade initial ne peut être dépassé (maladie de Letterer Siwe).

Les formes de transition sont extrêmement nombreuses.

L'étude au microscope électronique permet dans les cas douteux de faire le diagnostic (formes de début, formes incomplètes avec atteinte cutanée unique) en montrant la présence dans le cytoplasme de l'histiocyte pathologique de structures originales très comparables aux granules des cellules de Langherans de l'épiderme : bâtonnets allongés de 420Å d'épaisseur comprenant un axe osmophile riche en lipides (*BASSET* et *NEZELOFF*).

Jamais les histiocytes du X.G.J. ne comportent de telles structures.

c) les autres réticuloses :

comme la rare réticulose histiocytaire maligne du nouveau né.

A la naissance, les lésions cutanées recouvrent tout le corps à type de nodules.

L'état général est très altéré avec fièvre, hépatosplénomégalie, atteinte osseuse.

Numération formule sanguine et biopsie cutanée confirment le diagnostic.

d) xanthomatoses et hémopathies

Plusieurs cas de xantholeucémie (*DENYS* et *MALBRAM*) ont été publiés (143).

Le début est caractérisé par une xanthomatose cutanée.

Au bout de quelques mois ou années, apparaît une leucémie à monocytes caractérisée :

- cliniquement : par l'apparition d'une hépatosplénomégalie et d'une adénomégalie.

- hématologiquement : par une hyperleucocytose sanguine avec myelocytose et surtout monocytose faite d'éléments souvent atypiques et par une myeloblastose médullaire avec monoblastose et monocytose.

Cette xantholeucémie pose des problèmes nosologiques. S'agit-il :

- d'une modalité évolutive du X.G.J. et peut être aussi des xanthomes disséminés,

- d'une variété particulière des réticuloses malignes de type Letterer Siwe,

- ou même d'une entité autonome ?

Il est à signaler que plusieurs cas de xantholeucémie ont été observés chez des enfants porteurs de taches café au lait typiques de maladie de Recklinghausen (183).

B. Diagnostic des formes solitaires ou paucilesionnelles

1. Les mastocytoses cutanées

a) multinodulaires

Les lésions sont constituées par des plaques turgescentes au frottement parfois de coloration jaunâtre (forme xanthélasmoïde).

L'histologie permet le diagnostic.

b) à plaque unique

apparaît à la naissance ou dans les premiers mois de la vie.

Elle forme une plaque jaunâtre légèrement saillante et mamelonnée en peau d'orange.

Des poussées congestives locales peuvent survenir.

c) le mastocytome

exceptionnel, il se présente comme une petite tumeur conjonctive bénigne.

d) les réticuloses à mastocytes

avec possibilité de lésions viscérales sont exceptionnelles.

2. Le réticulohistiocytome gigantomaculaire

Dans sa forme purement cutanée peut être discuté mais l'âge de survenue est plus tardif.

Les lésions cutanées sont nodulaires, profondes, parfois douloureuses.

L'histologie met en évidence une histiocytose à volumineuses cellules macrophagiques de fer mais aussi de lipides avec parfois quelques cellules granulomateuses.

3. Le molluscum contagiosum

Peut être discuté, mais là encore l'histologie a raison des cas douteux.

4. Enfin, dans les formes solitaires, le xanthogranulome juvénile peut être confondu avec :

- un histiocytome : surtout dans sa forme dite xanthélasmiée,
- un naevus,
- un mélanome de Spitz,
- un angiome.

3. Diagnostic des localisations viscérales et oculaires

A. *Les localisations viscérales*

Exceptionnelles, de telles localisations du X.G.J. sont une source habituelle d'erreurs (95-104-118).

On discute essentiellement une hémopathie, une histiocytose X. L'étude au microscope optique et électronique revêt alors une importance primordiale.

B. *Les localisations oculaires*

1. Dans les formes à nodules cutanés à biopsier, le diagnostic est aisé.
2. Dans les formes où aucun nodule cutané n'est apparu (cas relativement fréquent) on discute.
 - a) une tumeur uvéale antérieure
 - rétinoblastome avec essaimage irien,
 - angiome irien,
 - mélanome irien dégénéré.En cas de doute on pratiquera une biopsie irienne.
 - b) en cas d'atteinte conjonctivoépislérolale : on discutera une localisation des xanthomes disséminés.
 - c) en cas d'atteinte intraorbitaire : on évoquera une histiocytose X.

* * *

NOTRE

OBSERVATION

L'interrogatoire des parents révèle l'existence d'un diabète chez la grand-mère et l'arrière grand-mère ainsi que d'un asthme chez un cousin et une tante paternels. Aucun autre antécédent héréditaire ni collatéral n'est signalé.

Le père est âgé de 27 ans, la mère de 25 ans.

Il s'agit d'un deuxième enfant, la sœur de Lionel est née en 1970.

Progressivement, les éléments gagnent cou, thorax, abdomen et membres respectant paumes des mains et plantes des pieds.
Dans le même temps, après apparition de plusieurs éléments nodulaires au niveau des paupières supérieures et inférieures celles-ci prennent une coloration jaunâtre.

- papules en saillie sous l'épiderme,
- inégalement réparties sur toute la surface du corps et particulièrement abondantes sur la face, le cuir chevelu et les oreilles, respectant paumes des mains et plantes des pieds,
- très nombreuses (plus de 300),
- de taille variable d'une tête d'épingle à un pois,
- de consistance ferme,
- de coloration jaune pâle.

La croissance staturale est satisfaisante. L'enfant est discrètement hypotrophique. Le développement psychomoteur est normal.

- globules rouges	5 200 000	
- globules blancs	6 800	
- polynucléaires neutrophiles	64 %	
éosinophiles	0 %	
basophiles	0 %	
grands lymphocytes	10 %	
lymphocytes	17 %	
monocytes	9 %	

42

Juin 1973

L'éruption nodulaire est particulièrement importante au niveau de la face.
Le xanthélasma des paupières est nettement visible sur ce cliché.

Juin 1973

Juillet 1973

biopsie d'un nodule cutané
n° 73870



hématocrite : 38 %
valeur globulaire moyenne : 73 micro g.
concentration hémoglobinique moyenne : 33 %

b) dosages des corticoïdes plasmatiques
14 micro g./100 ml

c) bilan lipidique et lipidogramme

lipides totaux : 10 g/l
triglycérides : 1,20 g/l
cholestérol : 2,32 g/l
lipidogramme : les alphas lipoprotéines sont légèrement augmentées (42 %)
les bêta lipoprotéines sont légèrement diminuées (58 %).

d) le bilan protidique est normal

2. Dans les urines

Le cortisol libre urinaire est à 37,6 micro g/24 h
Les corticoïdes urinaires sont normaux.

3. Les examens anatomopathologiques

a) le myélogramme

l'examen est interprété par Madame le Docteur Charrin
«la lignée neutrophile est représentée à tous les stades mais déviés à gauche.
Les lignées erythroblastiques et mégacaryocytaires semblent normales.
Contingent lymphoïde (38-40 %) un peu jeune mais sans atypies notables.
Pas de cellules de surcharge».

b) biopsie d'un élément nodulaire de la fesse droite

interprétée le 12 juillet 1973 par Monsieur le Professeur Moulin G., service de dermatologie, hôpital de l'Antiquaille.

«Le prélèvement est recouvert par un épiderme aminci avec quelques bourgeons interpapillaires très développés.

Le derme sur toute l'épaisseur du prélèvement est occupé par un infiltrat cellulaire polymorphe.

On observe d'assez nombreuses cellules multinuclées présentant parfois un aspect proche des cellules de Touton.

Il existe quelques histiocytes à cytoplasme spumeux et un grand nombre de cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires très rarement éosinophiles).

L'aspect histologique évoque celui du xanthogranulome juvénile».

Le diagnostic de X.G.J. fortement suspecté sur les signes cliniques paraît donc confirmé par l'image histologique.

4. Le bilan radiologique

Portant sur lesquelette, la région cardiopulmonaire et l'appareil urinaire, est strictement normal.

Juillet 1974

Série 5880

Coloration au bleu de méthylène Azur II

Juillet 1974

- Série 5880 bloc 2
- Etude au microscope électronique
 - Gros-Micro = 4 950
 - Gros-Photo = 12 375
- Cliché mettant en évidence le plasmalemmes et les nombreux organites intracytoplasmiques

Juin 1974

Biopsie d'un nodule cutané n° 741073

Etude au microscope optique mettant en évidence les cellules xanthomateuses et de très nombreuses cellules de Touton.

5. L'examen ophtalmologique est normal

Divers examens sont effectués chez les parents

Chez la mère

les bétalipoprotéines sont à 2 g/l

le tracé est normal mais le taux des bétalipoprotéines est légèrement abaissé

le cholestérol est à 2,16 g/l

les lipides totaux sont à 8,60 g/l et les triglycérides à un taux de 1,08 g/l.

Chez le père

les bétalipoprotéines sont à 3 g/l

le tracé est normal

Chez la sœur Christelle

les bétalipoprotéines sont à 3 g/l

le tracé est normal

cholestérol : 1,75 g/l

lipides totaux : 6,40 g/l

triglycérides : 1,26 g/l.

L'enfant quitte le service le 23 juin 1973 sans aucun traitement, avec une surveillance médicale régulière tous les 6 mois.

En février 1974, l'enfant est revu.

L'état général est floride.

Les éléments nodulaires sont pratiquement inchangés en nombre, volume et coloration.

Le xanthélasma persiste.

Le taux des lipides totaux est alors normal (6,40 g/l).

En juin 1974, nouvelle consultation.

L'éruption commence à involuer :

- au niveau des membres : les nodules paraissent s'affaïsser en prenant une coloration franchement jaune chamois et ils semblent moins nombreux.

A certains endroits (bras notamment) les nodules en s'affaïssant forment par coalescence une vaste plaque jaune foncée.

- au niveau de la face : le xanthélasma est toujours observé.

Les xanthomes ne sont guère modifiés en cette partie du corps.

Une nouvelle biopsie est alors effectuée le 17 juin 1974 (Professeur G. Moulin).

La biopsie porte sur une lésion de la fesse droite :

«Le prélèvement comporte en surface un épiderme papillomateux. Il existe dans le derme superficiel et le derme moyen une infiltration cellulaire modérée, constituée de cellules inflammatoires, de cellules xanthomateuses et de très nombreuses cellules de Touton tout à fait caractéristiques du xanthogranulome juvénile».

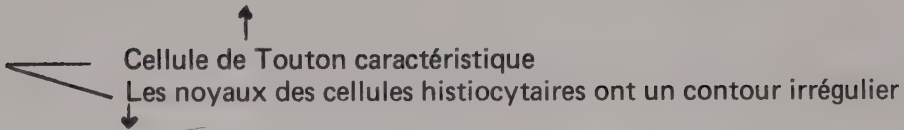
Une étude ultrastructurale précise est alors entreprise par Madame le Docteur Bouvier (Laboratoire d'Histologie - Faculté de Médecine de Lyon) :

«1. Sur les coupes semi-fines colorées au bleu de méthylène azur II on note sous

Juillet 1974

Etude au microscope électronique

Série 5880 bloc 2



Cellule de Touton caractéristique

Les noyaux des cellules histiocytaires ont un contour irrégulier

Juillet 1975

un épiderme paraissant normal, une infiltration dermique assez dense jusqu'au contact de la basale par des cellules d'allure histiocytaire au noyau encoché prenant souvent l'aspect de volumineux macrophages bourrés de lipides et multinuclés.

2. Les coupes ultrafines contrastées à l'acétate d'uranyl + citrate de plomb confirment la nature très probablement histiocytaire de l'infiltrat. Le cytoplasme de ces histiocytes est plus ou moins rempli de vacuoles lipidiques claires, rondes ou ovalaires cerclées par une bande de matériel plus sombre. Parfois, l'extraction lipidique par les différents alcools a été moins complète et la vacuole est plus ou moins remplie d'un matériel amorphe peu dense. Le cytoplasme renferme des vacuoles lipidiques. En conclusion, l'aspect ultrastructural est tout à fait concordant avec les descriptions de X.G.J. en phase xanthoïde».

En février 1975

A l'occasion d'une nouvelle consultation, l'on pratique un dosage des lipides sanguins totaux, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. Ceux-ci reviennent normaux. L'éruption xanthomateuse poursuit son évolution :

- en nombre : les nodules sont nettement moins nombreux surtout au niveau du cuir chevelu, du tronc et des membres inférieurs. Ils persistent en abondance sur les fesses et les membres supérieurs où ils confluent en des placards de teinte jaune chamois, à contours nets, en faible surélévation sur la peau.
- en coloration : ils prennent une coloration brune.
- en consistance : ils perdent en effet leur fermeté et leur élasticité à la palpation.

En juillet 1975 : dernière consultation

Lionel, dont l'état général est toujours très satisfaisant, est totalement transformé. Le préjudice esthétique de la maladie est très estompé :

- au niveau de la tête : on ne retrouve aucun xanthome sur le cuir chevelu. Quelques petites papules siègent encore sur les oreilles et le visage. Les paupières gardent leur coloration jaune paille, témoin de la résolution du xanthélasma.
- au niveau du tronc et des membres inférieurs : quelques taches cicatricielles de teinte beige ou brune recouvertes d'un épiderme finement plissé témoignent de la xanthomatose. Elles ont une taille de quelques millimètres.
- au niveau des fesses et des membres supérieurs : on retrouve les placards jaune chamois observés à la précédente consultation.

L'examen somatique est normal et l'enfant repart sans traitement.

* * *

ANALYSE

DE

NOTRE

NOUVEAU

CAS

Le X.G.J. du petit Lionel S. présente certains caractères particuliers.

1. Sur le plan clinique

- A. Le caractère extrêmement floride de l'éruption (plus de 300 nodules).
Il est assez rarement retrouvé dans la littérature et le nombre moyen de xanthogranulomes dans la forme micronodulaire de l'affection est inférieur de 100 (Lauret 1968).
La profusion des éléments n'est cependant pas un facteur de gravité et il n'existe aucun rapport entre le nombre des éléments cutanés et la présence de localisations viscérales.
- B. La présence d'un xanthelasma
Notre observation d'un XGJ associé à un xanthélasma est unique.
En effet, aucun article de la littérature française ou étrangère sur cette maladie ne mentionne sa présence.
Certes, les atteintes palpébrales sont fréquentes mais revêtent toujours l'aspect classique de nodules jaunâtres plus ou moins nombreux et de volume variable.
Mais on ne retrouve jamais la description exacte du xanthélasma.
Il est cependant à signaler que les parents de Lionel ont constaté chronologiquement d'abord l'apparition de nombreux nodules xanthomateux au niveau des paupières et secondairement, peut-être par «effondrement» et coalescence de ces nombreux nodules, l'installation du xanthélasma.
Il faut noter que le xanthélasma est exceptionnel chez l'enfant.
Les rares cas publiés concernent des enfants atteints d'histiocytose X (maladie de Letterer Siwe surtout).

2. Sur le plan biologique

- A. L'enfant a présenté une hyperlipémie à 10 g/l. Cette hyperlipémie n'a pas été retrouvée lors des dosages ultérieurs.
Il s'agit sans doute d'une erreur de laboratoire.
- B. L'existence d'antécédents diabétiques aurait pu faire discuter une dyslipopidose de type xanthomatose secondaire.
Glycémie et épreuve d'hyperglycémie provoquée étaient normales.

3. Sur le plan anatomopathologique

- A. L'étude au microscope optique s'est révélée tout à fait concordante avec la description classique.
Une mastocytose relativement importante a toutefois été signalée sur la 2ème biopsie par Monsieur le Professeur Moulin.
Loin d'être exceptionnelle son importance est cependant très variable (32-95).
- B. L'étude au microscope électronique a confirmé le diagnostic de XGJ en éliminant une histiocytose X.

4. Sur le plan évolutif

Nous avons pu suivre l'évolution sur 3 ans de la maladie de Lionel.
L'éruption qui a débuté vers l'âge de 6 mois a atteint son paroxysme vers l'âge de 1 an et s'est maintenue ainsi pendant environ 2 ans.
Après cette longue période, les éléments cutanés ont commencé leur involution par vagues successives.
La régression totale n'est pas achevée actuellement.

* * *

APPROCHE

PATHOGENIQUE

1. Nosologie

Longtemps discutée par les différents auteurs (rappel historique), la nature histiocytaire du XGJ est maintenant admise par tous.

Il ne s'agit en effet ni d'une sorte d'endothéliome naevique qui se surchargerait de graisses lors de sa phase régressive comme le soutenait Mac Donagh, ni d'une forme de xanthomes disséminés (Crocker), ni même d'un mastocytoxanthome comme le suggérait Gadrat, mais d'une histiocytose éruptive bénigne, terme qui met en évidence le type cellulaire d'origine et qui insiste sur l'évolution régressive et bénigne (27).

On a invoqué des similitudes entre le XGJ et les autres xanthomatoses cutanées d'une part et les maladies de l'histiocyte comme l'histiocytose X, l'histiocytotofibrome ou la réticulohistiocytome giganto cellulaire d'autre part.

En fait, à la lumière des études anatomopathologiques, le XGJ doit être considéré comme une entité clinique autonome (80-81).

2. L'histiocyte, élément fondamental de l'affection

A. *Sa morphologie est normale*

Comme le confirme l'étude aussi bien au microscope optique qu'au microscope électronique.

Le noyau est normal et ne comporte aucune atypie pouvant faire suspecter un processus malin.

Le cytoplasme contient des organites en grand nombre mais toujours normaux. L'histiocyte est d'ailleurs une cellule très riche en organites, reflet de son activité métabolique intense.

Cette morphologie normale au microscope optique oppose d'emblée le XGJ à l'histiocyte pathologique de l'histiocytose X.

Cette opposition est confirmée par l'étude au microscope électronique qui a révélé l'absence d'inclusions typiques de l'histiocytose X dans les cellules histiocytaires du XGJ.

Ces inclusions, en forme de bâtonnets allongés très fins décrits par Basset et Nezeloff dans l'histiocytose X, apparaissent comme caractéristiques de cette maladie. Elles se rencontrent même dans les formes de début ou les formes posant un problème de diagnostic différentiel avec le XGJ.

B. *Le cycle évolutif du XGJ*

- les études histologiques au stade I de début mettent en évidence une prolifération histiocytaire en certains endroits dans le derme superficiel et moyen.

Aucune réaction inflammatoire n'est notée, de même qu'il n'existe à ce stade aucune surcharge graisseuse.

Ce fait sépare le XGJ des autres xanthomatoses dans lesquelles la surcharge lipidique est contemporaine du début de la formation du xanthome, sous la forme d'inclusions graisseuses intra et parfois extracellulaire.

- si la formation du granulome histiocytaire est constante au stade II de la maladie, par contre la xanthomisation n'est pas obligatoire (6-31-69-116).

La maladie apparaît cependant due à un dérèglement du métabolisme intracellulaire des graisses qui sont de nature normale.

- la régression spontanée du XGJ permet enfin de séparer cette affection des maladies histiocytaires de type réticulohistiocytome giganto cellulaire ou histiocytome xanthomisé qui ne disparaissent pas spontanément. Ces affections sont d'ailleurs l'apanage de l'adulte mais une discussion nosologique conduite par Fleishmajer a tenté d'assimiler le XGJ à ces maladies, la régression totale du XGJ étant expliquée par la labilité du système réactif cutané dans la première enfance. L'observation de cas authentiques de XGJ chez des sujets adultes a rendu cette thèse caduque.

3. La cause déclenchante

De la formation de ces tumeurs histiocytaires reste totalement mystérieuse. Seules quelques observations font état de facteurs déclenchants divers :

- apparition des tumeurs au point d'injection de vaccinations, au niveau de cicatrices (17-90-91).
- administration de vitamine E au cours de la grossesse (33).

A l'heure actuelle, aucun facteur déclenchant constamment l'affection, n'a pu être mis en évidence.

4. Les rapports du XGJ avec d'autres affections

A. *Les xanthogranulomatoses non cutanées en foyer circonscrits*

- Le problème ne se pose guère pour les xanthogranulomatoses coliques, ovariennes ou rénales qui ont parfois été rapprochées du XGJ (174-126-159). En effet, l'âge de survenue est beaucoup plus tardif puisque ces affections sont l'apanage de l'adulte. Les circonstances de survenue sont également différentes car ces tumeurs se greffent habituellement dans un contexte d'inflammation régionale ou de néoplasie.
- Certaines localisations peuvent cependant prêter à confusion, c'est le cas notamment pour le xanthogranulome solitaire du poumon qui peut exceptionnellement survenir chez l'enfant. D'étiologie inconnue, survenant sans facteur déclenchant identifié, cette maladie est habituellement une découverte d'examen radiologique pulmonaire, lequel met en évidence une opacité nodulaire dense, homogène, bien limitée, assez volumineuse. Les signes fonctionnels sont en règle absents. L'exérèse est fréquemment nécessaire au diagnostic d'absence de récurrence après ablation est constante.

Si certaines observations du XGJ font état de localisation pulmonaires, celles-ci sont toujours associées à l'atteinte cutanée, facilitant ainsi le diagnostic.

B. *Avec la maladie de Recklinghausen (9-137-120-181-182-183-184-144-139-99)*, les observations d'association de ces deux affections sont relativement fréquentes.

La coexistence des 2 maladies a été signalée pour la première fois par Anderson en 1938. Nomland en 1954, Marten et Sarkany en 1960, Sourreil et Beylot C. en 1966, Pinol en 1967, Okisaka en 1970 et Jensen en 1971 observent eux aussi cette association.

Sans être très fréquente, l'association ne paraît pas fortuite pour ces auteurs.

Marten et Sarkany estiment que la fréquence des anomalies pigmentaires chez les enfants atteints de XGJ est en faveur de l'ancienne conception naevique de Mac Donagh mais ils jugent leurs observations trop peu nombreuses.

Pour Jensen, la coexistence avec la neurofibromatose de Recklinghausen, la remarquable uniformité de la séquence évolutive, suggèrent un processus génétiquement déterminé, comparable à celui des naevi vasculaires de type angiome tubéreux.

Le XGJ mérite d'être bien connu pour diverses raisons :

- Il s'agit d'une affection du jeune enfant pouvant exceptionnellement se manifester chez l'enfant plus âgé, l'adolescent voire même l'adulte.
- La maladie évolue suivant un cycle relativement précis par poussées successives déterminant des lésions cutanées mais aussi de manière inconstante des lésions oculaires lesquelles, si elles sont négligées, peuvent conduire à la perturbation définitive de la fonction visuelle.
Les lésions viscérales sont rares et diverses. Elles sont la source fréquente d'erreurs de diagnostic.
- dans tous les cas douteux, l'histologie classique complétée d'une étude ultrastructurale permettra de préciser la nature de l'affection causale.
L'étude au microscope électronique revêt une importance primordiale en cas d'hésitation entre XGJ et histiocytose X.
- Si le XGJ doit être considéré comme une entité autonome, son étiopathogénie demeure encore ignorée.
Les travaux futurs s'attacheront à la découvrir.

* * *

Université Claude Bernard - Lyon 1 -
Unité médicale Lyon - Nord.

- 1 - Nous rapportons une observation de xanthogranulome juvénile multiple, remarquable par la profusion de l'éruption (plus de 300 éléments) et originale par la présence, non signalée jusqu'ici dans la littérature, d'un xanthélasma des paupières très intense. L'évolution s'est faite vers la régression quasi complète en deux ans.
- 2 - L'étude histologique et ultrastructurale d'un xanthome a pu être effectuée. Elle a montré que les cellules de l'infiltrat dermique sont des cellules histiocytaires normales, riches en organites cytoplasmiques et présentant une surcharge graisseuse sous la forme de vacuoles ou d'inclusions lipidiques de taille variable. Il n'a pas été observé de lipides extracellulaires.
- 3 - Une étude générale de xanthogranulose juvénile a été effectuée à propos de cette observation à partir de 200 publications de la littérature.

Le président de la thèse : Pr G. MOULIN

Le Directeur de l'U.E.R. Lyon - Nord

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 2 mars 1976.

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Professeur D. GERMAIN.

1. **Adamson H.F.**
Congenital Xanthoma Multiplex in Child
Brit. J. Derm. 1905 - 17 - 222
2. **Ale G.**
Naevoxantho-endothelioma - Radiologic aspects of extracutaneous lésions
Radio. Med. Torino - 1968 - 54 - 1180
3. **Alegre J.A.**
Xanthogranulome as lesion of lung
Dis. Chest. 1958 - 33 - 427
4. **Alerte F.**
Xanthofibroma of stomach
Arch. Path. 1963 - 75 - 99
5. **Althman J. et Winkelmann R.K.**
Xanthoma Dioseminatum
Arch. of Derm. 1962 - 86 - 582
6. **Althman J. et Winkelmann R.K.**
Xanthomatous cutaneous lesions of histiocytosis X.
Arch. of Derm. 1963 - 87 - 164
7. **Amato M.**
Nosologic and diagnostic picture of hyperdysplastic granuloxanthomatous histiocytosis in childhood.
Minerva lediat. 1966 - 18 - 1059
8. **Andersen R.**
Juvenile xanthogranuloma of the conjonctiva and the cornea
5^o réunion de la Soc. Europ. de Patho. Oculaire Genève 1966
9. **Anderson N.P.**
A case for diagnosis
Xanthomatosis in child ? Recklinghausen's disease in child ?
Arch. of Derm. 1938 - 37 - 342
10. **Appelmans M. , Michiel S., Mousset C.**
Xanthomatoses oculocutanées
Bull Sté. Belg. opht. 1960 - 124 - 897
11. **Arnold H.L., Tilden I.L.**
Histiocytoma cutis = a variant of xanthoma
Arch. of Derm. 1943 - 47 - 498
12. **Artz L.**
Beitrage zur xanthom
Arch. of Derm. U. Syph - 1918 - 126 - 809
13. **Bazex A.**
Les xanthomatoses
Bull. soc. Fse Derm. Syph - 1954 - 61 - 443
14. **Bazex A., Dupre A.**
Xanthomes Juvéniles disséminés
Bull soc. Fse Derm. Syph - 1959 - 66 - 791

15. **Bazex A., Dupre A.**
Tumeurs bénignes dysmétaboliques
Encyclopédie Med. Chir. 1965 - 12745 A 10
16. **Bazex A., Salvador R., Dupre A., Parant M.**
Xanthogranulome de la langue chez un nouveau né
Bull. soc. Fse. Derm. Syph - 1962 - 69 - 109
17. **Bazex A., Dupre A., Mme Christol B.**
Xanthogranulome post traumatique du cuir chevelu
Bull. soc. Fse Derm. Syph. 1965 - 72 - 188
18. **Behl P.N.**
Report of an aberant case of naevoxanthoendothelioma
Indian. J. Derm. 1969 - 14 - 313
19. **Berger B.W., Kantor I. and Maier H.S.**
Xanthomatosis and lymphedema
Arch. of Derm. 1972 - 105 - 730
20. **Berson S.D., Issroff S.W., Kotton B., Whiting D.A.**
Juvénile xanthogranuloma
South. Afr. Med. J. - 1972 - 46 - 565
21. **Bizzozero E.**
Sulle xanthoma giovanile
Giora. Ital. Derm. - 1910 - 51 - 446
22. **Blank H., Eglick P.G., Beerman J.**
Naevoxanthoendothélioma with ocular involvement
Pediatrics 1949 - 4 - 349
23. **Bloom**
Xanthoma juvenile
Arch. of Derm. 1942 - 46 - 911
24. **Bloquiaux**
Naevoxanthoendothéliome
Arch. Belg. Derm. 1953 - 9 - 202
25. **Boralevi E.**
Un cas de xanthomatose juvénile disséminée
Méd. Infant. Paris 1965 - 72 - 713
26. **Bossi G., Grasso R.**
Naevoxanthoendothélioma
Minerva Derm. 1965 - 40 - 431
27. **Boulle S., Civatte J., Boulle M., Grumler M. Ch.**
Naevoxanthoendothéliome
Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1964 - 71 - 523
28. **Bourlond M.A.**
Un cas de xanthomatose disséminée normocholestérolémique
Bull. soc. Fse Derm. Syph. 1962 - 69 - 498

29. **Braunstein G.D., Kohler P.O.**
Pituitary function in Hand Schüller Christian Disease
New. Engl. J. Med. 1972 - 286 - 1225
30. **Brugier J.C.**
A propos d'un cas de xanthogranulome juvénile
Thèse Bordeaux 1966
31. **Brunsting H.A., Eyster W.N.**
Disseminated Naevus xanthoendothelioma
Arch. of Derm. 1957 - 74 - 320
32. **Burgoon C.F., Graman J.H.**
Juvenile Xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1960 - 81 - 272
33. **Calas E., Bernard A., Coulier L.**
Xanthomes Juvéniles
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1961 - 68 - 230
34. **Caroll F., Burgoon J.R.**
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1960 - 81 - 272
35. **Carpentier E.**
Naevus xanthoendothéliome du visage
Sté Gelg. Derm. 1961
36. **Carteaud A.**
Dermatoses de surcharge
Précis de Dermatologie 1965 - p 280 - Ed. AGEMP
37. **Carton F.X.**
Etude clinique de la maladie de Hand Schüller Christian
Picardie Med. 1967 - 4 - 231
38. **Castelain P.Y., Maestragi P., Haudriquet G.**
Xanthomes disséminés normocholestérolémiques chez un nourrisson
Bull. soc. Fse. Derm. Syph 1961 - 68 - 711
39. **Cippollaro**
Naevus xanthoendothelioma
Arch. of Derm. 1952 - 65 - 108
40. **Civatte J.**
Histopathologie cutanée
Flammarion Ed. Paris 1967 p 210
41. **Cleasby G.W.**
Juvenile xanthogranuloma of the iris
Arch. Ophtalm. Chicago 1961 - 66 - 26
42. **Cleasby G.W.**
Naevus xanthoendothelioma of the iris
Trans. Amer. Acad. Ophtalm. Otolaryng. 1961 - 65 - 609

43. **Clements D.B.**
Juvénile xanthogranuloma treated with local steroids
Brit. J. Oph. 1968 - 50 - 663
44. **Cogan D.G., Kuwabara T., Parke D.**
Epibulbar naevo xanthoendothelioma
Arch. Ophtalm. Chicago - 1959 - 59 - 717
45. **Colomb D.**
Naevo xanthoendotheliome
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1971 - 78 - 306
46. **Colomb D.**
Naevo xanthoendotheliome
Lyon Med. 1971 - 225 - 1270
47. **Crocker A.C.**
Skin. xanthoma in childhood
Pediatrics 1951 - 8 - 573
48. **Daicker B.**
Etude du xanthogranulome juvénile de la peau palpébrale
Ophtalmologica - Bâle 1966 - 15 - 267
49. **Decoursey E., Ash J.E.**
Atlas of Ophtalmic Pathology - Ed. 2 Washington
American Registry of pathology - 1939 - 114
50. **Degos R.**
Xanthomes
Dermatologie - Flammarion Ed. Paris 1953 - p 751
51. **Degos R., Civatte J., Guilaine J.**
A propos du naevo xanthoendotheliome
Bull. soc. Fse. Derm. Syph. 1962 - 69 - 269
52. **Degos R., Delort J., Civatte J., Lepine J., Baptista A.**
Naevo xanthoendotheliome
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1957 - 64 - 260
53. **Degos R., Hewitt J., Ossipowki B.**
Naevo xanthoendotheliome
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1954 - 61 - 26
54. **De Graciansky P., Leclercq R., Garret M.**
A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire subaigue chez un nourrisson
Sem. Hôp. Paris 1953 - 28 - 1643
55. **Del Buono G.**
Xanthoma Infantile Disseminato
Ann. Ophtalm. 1962 - 88 - 565
56. **Duperrat B.**
Précis de Dermatologie
Masson Ed. Paris 1959 p 369

57. **Duperrat B., Carton F.X., Trinez G.**
Maladie de Hand Schüller Christian
Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1965 - 72 - 342
58. **Duperrat B., Nguyen Van Ut N., Nguyen Te Huy**
Disseminated juvenile xantholentigo with diabete insipidus and hyperlipemie
Dermatologica - Bâle - 1959 - 119 - 328
59. **Duperrat B., Masse R., Le Manach**
Naevus xanthoendothéliome solitaire du nourrisson
Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1966 - 73 - 37

60. **Eisert J.**
Hand Schüller Christian disease with lesion of xanthoma disseminated
Arch. of Derm. 1960 - 81 - 477
61. **Eller J.L.**
Roentgen Therapy for juvenile xanthogranuloma
Amer. J. Roentg. 1965 - 95 - 52
62. **Esterly N.B., Salinki T., Medenica M.**
Juvenile Xanthogranuloma - An atypical case with study of ultrastructure
Arch. of Derm. 1972 - 105 - 99
63. **Everard C.**
An unusual type of cutaneous mastocytosis
Arch. Belg. Derm. 1970 - 26 - 591
64. **Fierro Spense**
Sobre el llamado naevoxanthoendothelioma
Soc. Mexicano de Derm. Mai 1966
65. **Fishmann S.J., Brodie S., Popkin G.**
Juvénile xanthogranuloma
Cutis (N.Y.) 1973 - 11 - 499
66. **Fleischmajer R., Schragger A.H.**
The clinical significance of cutaneous xanthoma
Postgrad Med. J. 1970 - 46 - 671
67. **Fleischmajer R.**
The Dyslipidoses
Springfield III C. Thomas publishers 1960
68. **Fletcher R.F., Gloster J.**
The lipids in xanthomata
The J. Clin - Investig. 1964 - 43 - 2104
69. **Freud P., Plachta A., Speer F.D., Luhby A.L.**
Xanthomatose leucémique
Am. J. Dis. Child. 1954 - 88 - 43
70. **Gadrat J.**
Sur le naevo xanthoendotheliome de Mac Donagh
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1952 - 59 - 372
71. **Gargovich A., Bossi G., Ruatti P., Cavaliere R.**
Ultrastructural pictures of juvenile xanthogranuloma
Chron. Dermato. 1972 - 3 - 5
72. **Gartmann H., Tritsch**
Klein und grobknotiges naevo xanthoendothelioma
Arch. Klin. U. exper. Derm. 1963 - 215 - 409
73. **Gass J. D. M.**
Menagment of juvenile xanthogranuloma of the iris
Arch. Ophthalm. 1964 - 71 - 344

74. **Gaynes P.M.**
Juvenile xanthogranuloma of the orbit
Amer J. Ophta - 1967 - 63 - 755
75. **Germain D.**
Les réticuloses malignes de l'enfant
Med. Infantile - 1963 - 70 - année - 325
76. **Gharib R., Burke E.C.**
Juvenile xanthogranuloma with ocular involvement
J. Pediatr. 1959 - 54 - 109
77. **Gianotti F., Benelli M.G.**
Xanthogranuloma giovanile
Minerva Derm. 1963 - 39 - 158
78. **Gianotti F., Benelli M.G.**
Xanthogranuloma giovanile : sua patologica cutaneo ed extracutaneo
Gior. Ital. Derm. 1966 - 107 - 711
79. **Gianotti F.**
Xanthogranuloma giovanile
Gior. Ital. Derm. 1966 - 107 - 734
80. **Gianotti F., Caputo**
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1969 - 100 - 342
81. **Gianotti F., Caputo, Zina**
Rapports et communications présentés au XIIIe congrès de l'association des dermatologistes et syphiligraphes de langue française
Turin - 7 - 8 - 9 juin 1969
publié par Masson 1971
82. **Gonzales, Grussi F., Campbell**
Juvenile xanthogranuloma - Ultrastructural Study
Arch. Path. 1970 - 89 - 6572
83. **Graywood M.**
Naevus xanthoendothelioma
Arch. of Derm. 1960 - 81 - 273
84. **Hambrick Jz G.W., Ugel A.R.**
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1968 - 97 - 227
85. **Hamburg A., Kotten J.W.**
Ophtalmologica (Bâle) 1964 - 147 - 297
86. **Harry J, Moore J.C.**
Juvenile xanthogranuloma
Brit. J. Ophtalm. 1965 - 49 - 71
87. **Hassenpflug K.**
Naevus xanthoendothelioma oder jugendliches Histiozytom
Derm. Wochenschrift 1957 - 136 - 1345

88. **Haye C.**
Tumeurs du tractus uveal
Encyclopédie med. chir. 1973 - 21235 A10 - 4
89. **Hedges C.C.**
Naevus xanthoendothelioma of eye treated with superficial X ray Therapy
Amer. J. Ophthal. 1959 - 47 - 683
90. **Helwig E.B.**
Juvenile xanthogranuloma
Transactions of the Pacific Dermatologic Association
Ninth Annual Meeting. Oct 31 Nov 2 1954 - 25
91. **Helwig E.B., Hackney V.C.**
Juvenile xanthogranuloma
Am. J. Pathol. 1954 - 30 - 625
92. **Hermier Cl., Thivolet J.**
Les manifestations cutanées de l'histiocytose X.
Etude clinique et anatomopathologique
Lyon Medical 1973 - 229 - 603
93. **Hertzberg R.**
Juvenile xanthogranuloma of the eye cured with X ray therapy
The Med. J. of Australia 1964 - 51 - 24
94. **Hirsch F., Tondeur G., De Witte C.**
Maladie de Hand Schüller Christian et histiocytose X.
Sem. Hôp. Paris 1972 - 48 - 837
95. **Huriez Cl., Desmons F., Agache P., Bombart M.**
Naevus xanthoendothelioma à gros nodules du nourrisson à localisation testiculaire
Bull. soc. Fse Derm. Syph. 1967 - 74 - 28
96. **Huriez Cl.**
Les xanthomatoses
Abrégé de Dermatologie et de venerologie 1973
97. **Jacoby R., Ground S.L.**
Endothelioma cutis - Report of one case
New England J. Med. 1930 - 202 - 1247
98. **Jaquatti G., Rodriguez**
Xanthogranuloma Juvenile
Actas Dermo Sifil. Madrid 1964 - 55 - 113
99. **Jensen N.E., Sabharwal, Welker A.E.**
Naevus xanthoendothelioma and neurofibromatosis
Briv. J. Derm. 1971 - 85 - 326
100. **Johnson J.M., Tilden J.L.**
Reticulohistiocytic granuloma of the skin associated with arthritic mutilans
Arch. of Derm. 1957 - 75 - 405

101. Joulia P., Le Coulant P., Texier L., Cheroux
 Au sujet du naevo xanthoendothéliome de Mac Donagh
 Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1954 - 61 - 464
102. Jünemann G.
 Differential diagnosis and therapy of naevoxanthoendothelioma of the iris
 Ber Deutsch Ophta. GES 1969 - 69 - 136
103. Kjaerkeim A., Stokke
 Juvenile xanthogranuloma of the oral cavity
 Oza. Surg. 1974 - 38 - 414
104. Lamb J.H., Lain E.S.
 Naevo xanthoendothelioma - Its relationship to juvenile xanthoma
 South Afr. Med. J. 1937 - 30 - 585
105. Lauret P.
 L'actualité du naevo xanthoendothéliome de Mac Donagh
 Thèse médecine - Paris 1968
106. Laymont C.W., Schoch E.B.
 Naevo xanthoendothelioma
 Minnesota Med. 1949 - 32 - 596
107. Le Coulant, Authie, Carles, Sustra
 Sur un cas de naevoxanthoendothéliome
 Bull. soc. Fse Derm. Syph. 1954 - 61 - 182
108. Leoni A., Bressanin S.
 A propos d'un cas de xanthomatose infantile
 Minerva Derm. 1958 - 33 - 236
109. Lever W.F.
 Histopathology of the skin
 Philadelphia - J.B. - Lippincot Company 1968 - 409
110. Liebman S.D., Crocker, Geiser C.F.
 Corneal xanthomas in childhood
 Arch. Ophtal. 1966 - 76 - 221
111. Lottsfeldt F., Good R.A.
 Juvenile xanthogranuloma with pulmonary lesions
 Pediatrics 1964 - 33 - 233
112. Lund H.Z.
 Tumors of the skin
 Armed Forces Institute of pathology - Washington 1957 - 280
113. Lynch P.J.
 Generalized plane xanthoma and systemic disease
 Arch. of Derm. 1966 - 93 - 639
114. Mac Donagh J.E.R.
 Spontaneous disappearance of endothelioma
 Brit. J. Derm. 1909 - 21 - 264

115. **Mac Donagh J.E.R.**
A contribution to our knowledge of the naevoxanthoendothelioma
Brit. J. Derm. 1912 - 24 - 85
116. **Mac Graw A.B.**
Juvenile xanthoma multiplex
Amer. J. Cancer 1933 - 18 - 345
117. **Malkinson F.D., Griem S.F.**
Naevoxanthoendothelioma and glaucoma
Arch. of Derm. 1955 - 72 - 584
118. **Mallet R.**
Deux cas d'histiocytose X chez le jeune enfant.
Présence de filaments intracytoplasmiques d'apparence virale dans les lésions osseuses.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris - 25 mars 1966 - 117 - 385
119. **Marie J, See G., Watchi J.M.**
Xanthogranulome juvénile
Ann. Ped. 1967 - 45 - 729
120. **Marten Rh. Sarkany J.**
Naevoxanthoendothelioma with pigmentary abnormalities
Brit. J. Derm. 1960 - 72 - 308
121. **Maumenee A.E.**
Ocular lesion of naevoxanthoendothelioma
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 1956 - 60 - 401
122. **Maumenee A.E., Longfellow D.**
Treatment of intraocular naevo xanthoendothelioma
123. **Meenan F.O., Cahalane S.F.**
Spontaneous resolution of Histiocytis X.
Arch. of Derm. 1967 - 96 - 532
124. **Menard M., Van Groenendael G., Guilbert**
Naevo xanthoendothéliome avec surcharge lipidique du sang
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1955 - 62 - 422
125. **Mercadal Peyri**
Naevo xanthoendothelioma
Actas Dermo Sifil Madrid 1966 - 9 - 313
126. **Minkowitz S., Firedman F., Henniger G.**
Xanthogranuloma of the ovaries
Arch. Path. 1965 - 80 - 209
127. **Montgomery H.**
Dermatopathology juvenile xanthogranuloma
Vol. 2 - Hoerberg Medical Division - 1967 - 803
128. **Montgomery H., Osterberg A.E.**
Xanthomasis = correlation of clinical, histopathologic and chimical studies of cutaneous xanthoma
Arch. of Derm. 1938 - 37 - 372

129. Moore J.G.
Juvenile xanthogranuloma
Brit. J. Ophtal. 1965 - 49 - 71
130. Moulin G.
Les tumeurs bénignes de la peau
Cah. Med. Lyon 1974 - 50 - 91
131. Navarro Ch.
Xanthogranulome juvénile
Thèse Bordeaux 1969
132. Nelson W.
Juvenile xanthogranuloma
Pediatrics 1951 - 8 ed - 1423
133. Newell F.W.
Naevus xanthoendothelioma with ocular involvement
Arch. Ophtal. 1957 - 58 - 321
134. Newman B.A.
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1943 - 47 - 289
135. Nilsby Y.
Juvenile xanthoma
Acta. Pediat. 1952 - 41 - 373
136. Nodl K.
Systematisierte grossknotige naevusxanthoendothelioma
Arch. Klin. U. exper. Derm. 1959 - 208 - 601
137. Nomland R.
Naevusxanthoendothelioma
A benign xanthomatous disease of infants and children
J. Investig. Derm. 1954 - 22 - 207
138. Oberling Ch.
Retroperitoneal xanthogranuloma
Amer. J. Cancer. 1935 - 23 - 477
139. Okisaka S.
A case of neurofibromatosis with juvenile xanthogranuloma and congenital glaucoma
Folia. Ophtal. Jap. 1970 - 21 - 273
140. Oliveira Neto M.P.
Naevus xanthoendothelioma
Rev. Bras. Med. 1971 - 28 - 267
141. Pares J.
Les manifestations oculaires des xanthomatoses
Thèse Toulouse 1965
142. Pasechnik V.A.
Lung involvement in naevusxanthoendothelioma
Pediatriace 1971 - 50 - 54

143. **Perelman N.**
Diagnostic des xanthomes cutanés
Concours Medical 1964 - 86 - 5573
144. **Pinol J., Castells, Rodellas**
Naevus xanthoendothelioma with ocular involvement and symptoms of
Recklinghausen's disease
Actas Dermo. Sifil. 1967 - 9 - 285
145. **Pisani M., Biondi C.**
Naevus xanthoendothelioma
Rass. Derm. Sif. Naples - 1967 - 20 - 75
146. **Pois A.J., Johnson L.A.**
Multiple congenital xanthogranuloma of skin and heart
Dis. Chest. 1966 - 50 - 325
147. **Polano M.K.**
Die xanthelasmatozen der Haw
Arch. of Derm. 181 139 - 1940
148. **Pongiglione R.**
Xanthoma giovanile
Minerva Pediatr. 1963 - 15 - 853
149. **Radian A.R., Radian A.L., Ostfeld J.**
Naevus xanthoendothelioma avec atteinte oculaire bilatérale
Ann. Oculist. 1964 - 197 - 644
150. **Reed W.B., Winer L.H., Nickel W.R.**
Juvenile xanthogranuloma Remission
Arch. of Derm. 1963 - 88 - 470
151. **Rieger H.**
On eye involvement in infantile xanthogranuloma
Arch. Klin. u. Exp. Ophtal. 1967 - 173 - 175
152. **Robinson R.C.V.**
Xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1968 - 97 - 227
153. **Roche G.**
Histiocytosanthome - nodule solitaire du poumon chez l'enfant
J. Franç. Med. Chir. Thorac. 1968 - 22 - 229
154. **Rodin F.H.**
Angioma of the iris. First case to be reported with histologic
examination
Arch. Ophtalm. 1929 - 2 - 679
155. **Rothman, Feischer**
Juvénile xanthoma
Arch. of Derm. 1946 - 53 - 198

156. Rousset J., Terrier H., Berthier L., Prunieras M.
Un cas de réticulohistiocytome
Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1958 - 65 - 604
157. Royer P., Blondet et Guimard J.
Xantholeucémie du nourrisson et neurofibromatose de Recklinghausen
Sem. Hôp. Paris 1504 / 260 1513 / 269
158. Sachs W.
Juvénile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1956 - 73 - 184
159. Sacrez R.
A propos du naevoxanthoendothéliome
Sté Frse Pediat. Strasbourg 1967 - 21 X
160. Sacrez R., Mandry J., Legal Y.
A propos du naevoxanthoendothéliome
Pédiatrie 1968 - 23 - 57
161. Saeed S.M., Fine G.
Xanthogranulomatous pyelonéphritis
Amer. J. Clin. Path. 1963 - 39 - 616
162. Sales P., Guerand L., Puig Amettler J.
Naevoxanthoendothéliome
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1960 - 67 - 1014
163. Sanders T.E.
Infantile xanthogranuloma of the orbit
Trans. Am. Acad. Ophtal. Otolaryng. 1960 - 58 - 59
164. Sanders T.E.
Intraocular juvenile xanthogranuloma
Am. J. of Ophtalm. 1962 - 53 - 455
165. Sanders T.E., Miller J.E.
Juvenile xanthogranuloma of the orbit
Report of a case
Trans. Am. Acad. Ophtal. Otolaryng. 1965 - 69 - 458
166. Sanders T.E.
Intraocular naevoxanthoendothelioma
Am. J. of Ophtalm. 1966 - 61 - 359
167. Saraux H.
Xanthogranulome juvénile
Bull. Soc. Oph. Fz. 1965 - 65 - 290
168. Saraux H.
Naevoxanthoendothéliome
Ann. oculist. Paris - 1967 - 200 - 1036
169. Saraux H., Biais
Précis d'ophtalmologie - Masson Ed. 1969 - p 365

- 170. Saric, Riviere, Arne, Berton**
Xanthomes disséminés à localisations multiviscérales
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1958 - 65 - 627
- 171. Schaison G.**
Les leucémies myclomonocytaires de l'enfant avec xanthomes
Nouv.Rev. Fse. Hémat. 1970 - 10 - 284
- 172. Scheimann L.G.**
Naevoxanthoendothelioma
Arch. of Derm. 1958 - 78 - 284
- 173. Schmidt A.H., Usener M.**
Macronodular naevoxanthoendothelioma with pulmonary involvement
Arch. Klin. u. Exper. Derm. 1967 - 228 - 239
- 174. Schwartzman E., Elkan W.**
Xanthogranulomatosis of colon
J. Int. Coll. Surg. 1955 - 24 - 144
- 175. Senear F.E., Caro M.R.**
Naevoxanthoendothelioma or juvenile xanthoma
Arch. of Derm 1936 - 34 - 195
- 176. Sibulkin D.**
Juvenile xanthogranuloma in a patient with Niemann Pick disease
Arch. of Derm. 1973 - 108 - 829
- 177. Smith J.L.**
Juvenile oculodermal xanthogranuloma
Brit. J. Ophtal. 1968 - 52 - 696
- 178. Smith M.E.**
Juvenile xanthogranuloma of the cilcary body in an adult
Arch. Ophtalm. (Chicago) 1969 - 81 - 813
- 179. Sönnichsen N., Müller H., Mohr F.**
Morphologic and biochemical findings in multiple naevoxanthoendothelioma
Hautarzt 1967 - 18 - 409
- 180. Sourreil P., Beylot C.**
Naevoxanthoendthéliome et neurofibromatose de Recklinghausen
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1966 - 73 - 66
- 181. Sourreil P., Lafosse M.**
Maladie de Recklinghausen et naevoxanthoendthéliome
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1967 - 74 - 109
- 182. Sourreil P., Beylot C., Navarro M.J.**
Xanthogranulome juvénile chez un enfant présentant une maladie de Recklinghausen
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1969 - 76 - 211
- 183. Sourreil P., Beylot C., Bioulac P.**
Association du xanthogranulome juvénile et de la maladie de Recklinghausen
J. Med. Lyon - 1972 - 53 - 1232

184. Staple J.W., Alister W.H., Sanders T.E., Miller J.E.
Amer. J. Roentg. 1964 - 91 - 629
185. Struyve J.
Contribution à l'étude du xanthogranulome juvénile
Thèse Médecine Lille 1969
186. Sustra L.
A propos d'un cas de naevo xanthoendothéliome
Thèse Médecine Bordeaux 1953
187. Tanaka K., Hayakawa R.
Naevus xanthoendothélioma
Jap. J. Clin. Derm. - 1968 - 22 - 526
188. Tayeau M.F.
Éléments xanthomateux propres chez un enfant de 15 mois
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1967 - 74 - 108
189. Temine M.P.
Xanthome congénital unique chez une fillette
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1955 - 62 - 451
190. Tinaztepe B., Tuzmen B., Firat T.
Intraocular juvenile xanthogranuloma
Ann. Ophtalmo. 1971 - 3 - 791
191. Turiaf J., Basset M.
L'actualité sur l'histiocytose X pulmonaire
Cahiers du collège de Médecine 1967 - 8 - 275
192. Ulivi S., Panti A.
Un caso di xantoma disseminato infantile
Con eccezionale localizzazione nell'iride
Rass. Derm. e. Sifilio 1961- 14 - 257
193. Van Der Meiren
Xanthogranulomatose cutanée et ostéoarticulaire
Arch. Belg. Derm. Syph. 1958 - 14 - 478
194. Von Bogaert
Le tableau des xanthomatoses et ses différents types
Rev. Med. Liege 1962 - 17 - 405
195. Waldorf D.S.
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1966 - 93 - 633
196. Webster C.S.B., Reister C.H.C., Harman L.E.
Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions
Arch. of Derm. 1966 - 93 - 71
197. Wechsler P.
Tumeurs bénignes dysmétaboliques
Méd. infant. Paris 1962 - 69 - 547

198. Weitzner C.S., Cardie C.J.G.
Juvenile xanthogranuloma
Arch. of Derm. 1963 - 87 - 645
199. Wentworth P.
Xanthomatous pseudotumor of lung
Cancer 1968 - 22 - 345
200. Wise F.
Multiple endothelioma of skin
Am. J. Med. 1919 - 157 - 236
201. Wood M.G.
Naevo xanthoendothelioma
Arch. of Derm. 1960 - 81 - 273
202. Woringer F., Stieger J.P.
Naevo xanthoendotheliome de Mac Donagh
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1956 - 63 - 267
203. Woringer F., Surdey M.
Naevo xanthoendothéliome de Mac Donagh
Bull. Soc. Fse Derm. Syph. 1961 - 68 - 320
204. Yamada M.
«2 cas de naevo xanthoendothéliome»
Acta. Derm. Syph. Kyoto 1964 - 59 - 260
205. Zemel H.
The ultrastructural features of normolipemie plane xanthoma
Arch. Path. 1970 - 89 - 111
206. Zimmermann L.E.
Ocular lésion of juvenile xanthogranuloma
Trans. Am. Acad. Opht. Otolaryng. 1965 - 69 - 412
207. Zina G.
Xanthogranulome bénin avec régression spontanée chez un adulte
Bull. Soc. Fse. Derm. Syph. 1969 - 76 - 563
208. Zina G., Pino Sacca F.
Istiocytoma cutaneo con focolai granulomatosi a cellule giganti
Minerva Derm. 1967 - 42 - 569

